



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 7/64, A61K 38/13 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 98/49193 (43) Date de publication internationale: 5 novembre 1998 (05.11.98) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00838

(22) Date de dépôt international: 27 avril 1998 (27.04.98)

(30) Données relatives à la priorité:
97/05351 30 avril 1997 (30.04.97) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):
RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): EVERS, Michel [BE/FR]; 8, rue Robert Schumann, F-94510 La Queue en Brie (FR). MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robinson, F-92290 Châtenay Malabry (FR). CARRY, Jean-Christophe [FR/FR]; 15, rue des Peupliers, F-92190 Meudon (FR). FILOCHE, Bruno [FR/FR]; 9, avenue de Ceinture, F-94000 Créteil (FR). BASHIARDES, Georges [CY/FR]; 59, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR). BENSOUSSAN, Claude [FR/FR]; 4, avenue de la Croix du Sud, F-94550 Chevilly Larue (FR). GUEGUEN, Jean-Christophe [FR/FR]; Résidence le Grand Cerf, 175, avenue Jean Jaurès, F-92290 Châtenay Malabry (FR). BARRIERE, Jean-Claude [FR/FR]; 24, rue Max Ernst, F-91400 Bures sur Yvette (FR).

(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

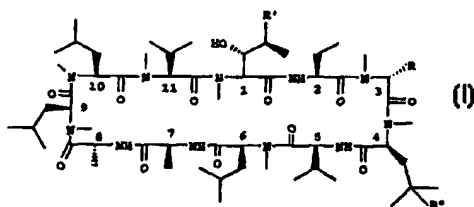
(54) Title: NOVEL CYCLOSPORIN DERIVATIVES, PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE CYCLOSPORINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

The invention concerns cyclosporin derivatives of general formula (I) in which R is H or a radical (Ia) for which Alk-R° is methyl or Alk is (C₂-C₆) alkylene linear or branched or (C₃-C₆)

cycloalkylene and R° is either H, OH, COOH or alkyloxycarbonyl, or a -NR₁R₂ radical for which R₁ and R₂ identical or different represent H, alkyl, alkenyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, phenyl optionally substituted, or represent benzyl or saturated or unsaturated heterocyclyl compound (5 or 6 chains and 1 to 3 heteroatoms), or for which R₁ and R₂ form with the nitrogen atom a heterocyclic compound with 5 or 6 chains containing another heteroatom: N, O or S and optionally substituted, or a radical (Ib) for which R₁ and R₂ are defined as above, R₃ is H or alkyl and n = 2 to 4; R' is a radical (Ic) or (Id) for which R₄ is alkylthio, aminoalkylthio, alkylaminoalkylthio, dialkylaminoalkylthio, pyrimidinylthio, thiazolylthio, N-alkylimidazolylthio, hydroxyalkylphenylthio, hydroxyalkylphenyloxy, nitrophenylamino, 2-oxopyrimidin-1-yl, and R' represents alkyl; and R'' represents H or OH, provided that R and R'' are not H simultaneously, and their pharmaceutically acceptable salts when they exist. These novel products are particularly useful for treating and/or preventing retrovirus infections.



-S-Alk-R° (Ia)

-N-(CH₂)_n-N(R₁)(R₂) (Ib)-CH₂-S-R' (Id)-CH₂-CH=CH-CH₂-R' (Ic)

(57) Abrégé

Dérivés de la cyclosporine de formule générale (I) dans laquelle R est H ou un radical (Ia) pour lequel Alk-R° est méthyle ou bien, Alk est alcoylène (2 à 6C) droit ou ramifié ou cycloalcoylène (3 à 6C) et R° est soit H, OH, COOH ou alcoyloxy-carbonyl, soit un radical -NR₁R₂ pour lequel R₁ et R₂ identiques ou différents représentent H, alcoyle, alcényle, cycloalcoyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué, ou représentent benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé (5 ou 6 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes), ou pour lequel R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome: N, O ou S et éventuellement substitué, soit un radical (Ib) pour lequel R₁ et R₂ sont définis comme ci-dessus, R₃ est H ou alcoyle et n = 2 à 4; R' est un radical (Ic) ou (Id) pour lequel R₄ est alcoylthio, aminoalcoylthio, alcoylaminoalcoylthio, dialcoylaminoalcoylthio, pyrimidinylthio, thiazolylthio, N-alcoylimidazolylthio, hydroxyalcoylphénylthio, hydroxyalcoylphényloxy, nitrophénylamino, 2-oxopyrimidin-1-yle, et R'₄ représente alcoyle; et R'' représente H ou OH, sous réserve que R et R'' ne soient pas simultanément H, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables lorsqu'ils existent. Ces nouveaux produits sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prophylaxie des infections à rétrovirus.

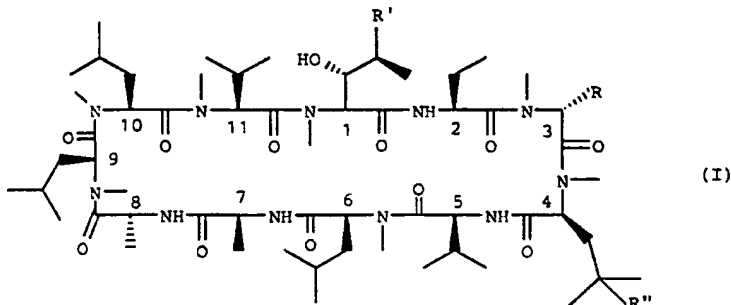
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|-----------------------------------------------|----|------------------------------------------|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | Brésil | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NL | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroun | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakhstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

NOUVEAUX DERIVES DE CYCLOSPORINE, LEUR PREPARATION ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de cyclosporine de
formule générale :



5

leurs sels, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui
les contiennent.

Les dérivés de formule générale (I) sont utiles pour le traitement
et/ou la prophylaxie des infections à rétrovirus, et plus
10 particulièrement du SIDA (syndrome d'immuno-déficience acquise) et de
syndromes associés [ARC (AIDS related complex)].

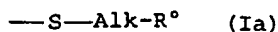
Des dérivés de cyclosporine respectivement modifiés en position -1 ou
-3 ont été précédemment décrits comme agents immunosuppresseurs, dans
la demande de brevet britannique 2 205 317 et dans le brevet européen
15 EP 194 972.

Des dérivés de cyclosporine modifiés en position -1 par des chaînes
très courtes ont été décrits dans par S. Bartz dans Proc. Natl. Acad.
Sci. USA 92, 5381 (1995) comme agents utiles dans le traitement du
SIDA, cependant des chaînes plus longues conduisaient à la
20 disparition de l'activité.

Des dérivés de cyclosporine diversement modifiés et notamment le
dérivé [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine, ont été précédemment décrits
dans le brevet européen EP 484281 et dans Eur. J. Immunol., 17, 1359
(1987). Ces dérivés sont utiles pour le traitement du SIDA.

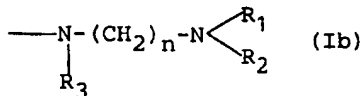
Il a été trouvé maintenant que les dérivés de la cyclosporine de formule générale (I) dans laquelle :

R est un atome d'hydrogène ou un radical de structure :



5 pour lequel

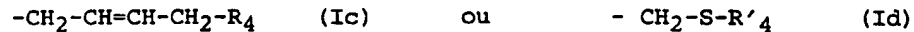
- Alk-R° représente un radical méthyle, ou bien
- Alk représente un radical alcoylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalcoylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
- 10 - R° représente
 - soit un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle,
 - soit un radical -NR₁R₂ pour lequel R₁ et R₂ identiques ou différents représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alcoyle, alcényle (2 à 4C), cycloalcoyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alcoyloxy, alcoyloxy-carbonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino), ou
 15 représentent des radicaux benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes, ou pour
 20 lequel R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle de 4 à 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alcoyle, phényle ou benzyle,
 - soit un radical de formule générale :



25

pour lequel R₁ et R₂ sont définis comme ci-dessus, R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et n est un nombre entier de 2 à 4,

R' représente un radical



pour lequel R₄ représente un radical alcoylthio, aminoalcoylthio, alcoylaminoalcoylthio, dialcoylaminoalcoylthio, pyrimidinylthio, thiazolylthio, N-alcoylimidazolylthio, hydroxyalcoylphénylthio, 5 hydroxyalcoylphényloxy, nitrophénylamino, 2-oxypyrimidin-1-yle, et R'₄ représente un radical alcoyle, et

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,

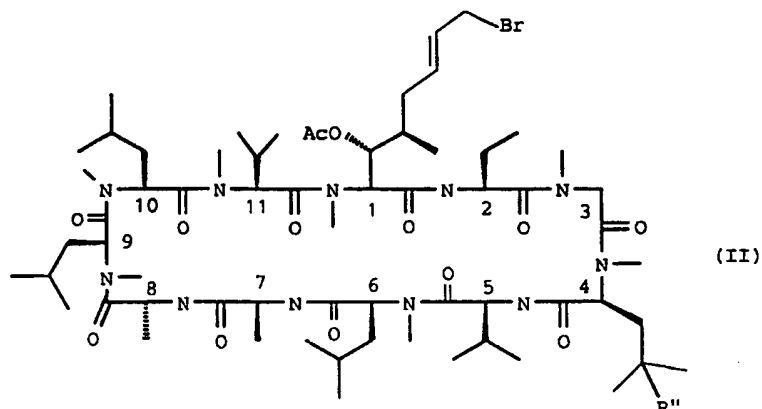
sous réserve que R et R'' ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène, et étant entendu que les portions ou radicaux alcoyle 10 définis ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'ils existent, sont particulièrement intéressants du fait de leur puissante activité.

15 Dans la formule générale (I), lorsque R₁ et/ou R₂ représentent hétérocyclyle, celui-ci peut être avantageusement choisi parmi pyridyle, tétrahydropyridyle, pipéridyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle.

Lorsque R₁ et R₂ forment hétérocyclyle avec l'atome d'azote auquel 20 ils sont attachés, à titre d'exemple, le radical hétérocyclyle peut être choisi parmi azétidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, N-méthyl pipérazinyle, N-phényl pipérazinyle, N-benzyl pipérazinyle, pyridyle, imidazolyle, morpholino, thiomorpholino, tétrahydropyridyle, méthyl tétrahydropyridyle (par exemple 4-méthyl tétrahydropyridyle), phényl 25 tétrahydropyridyle (par exemple 4-phényl tétrahydropyridyle).

Selon la présente invention les produits de formule générale (I) pour lesquels R' est un radical de formule (Ic) peuvent être obtenus à partir de la 8'-bromo 3'-acétoxy cyclosporine de formule générale :



dans laquelle R'' est défini comme précédemment, par action d'un thiol de formule générale :



- 5 dans laquelle R''₄ représente un radical alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, pyridinyle, thiazolyle, N-alcoylimidazolyle, hydroxyalcoylphényle, ou un phénol de formule générale :



- 10 dans laquelle R'''₄ représente un radical hydroxyalcoylphényle ou une amine de formule générale :

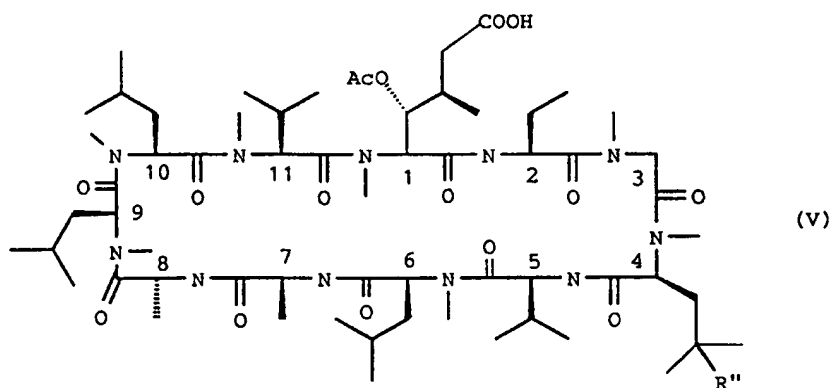


- dans laquelle R''''₄ représente un radical nitrophényle ou de la 2-oxo-pyrimidine, en opérant en milieu basique, puis élimination du radical acétyl protecteur d'hydroxy, suivie le cas échéant, de l'opération subséquente d'hydroxylation en position 4' du résidu [MeLeu]⁴ lorsque l'on veut obtenir un dérivé pour lequel R'' est hydroxy et lorsque l'on a effectué la réaction au départ d'un dérivé de cyclosporine pour lequel R'' est un atome d'hydrogène et/ou suivi de l'opération subséquente de substitution de la chaîne de formule générale (Ia) lorsque l'on veut obtenir un dérivé de cyclosporine pour lequel R est autre que l'atome d'hydrogène.

La réaction s'effectue notamment en présence d'un thiolate, d'un phénolate ou d'un amidure alcalin (de préférence de sodium), dans un solvant tel qu'une cétone (acétone par exemple) ou un amide (diméthylformamide par exemple), à une température entre 20 et 45°C.

- 5 Le dérivé bromé de formule générale (II) pour lequel R'' est un atome d'hydrogène est décrit dans J. Org. Chem. 57, 2689, (1992). Le dérivé correspondant pour lequel R'' est un radical hydroxy peut être préparé par analogie.

Selon la présente invention les produits de formule générale (I) pour
10 lesquels R' est un radical de formule (Id) peuvent être obtenus à partir d'un anhydride mixte de l'acide de formule générale :



- dans laquelle R'' est défini comme précédemment et Ac représente un radical acétyle, tout d'abord transformé en ester thiohydroxamique
15 par action d'un sel de la N-hydroxy-2-thiopyridine à l'abri de la lumière, puis transformé photochimiquement, par irradiation, en présence d'un disulfure de formule générale :



- dans laquelle R'_4 est défini comme précédemment, et débarrassé du
20 radical acétyle protecteur de l'hydroxy en position -3' et enfin suivie le cas échéant, de l'opération subséquente d'hydroxylation en position 4' du résidu [MeLeu]⁴ lorsque l'on veut obtenir un dérivé pour lequel R'' est hydroxy et lorsque l'on a effectué la réaction au départ d'un dérivé de cyclosporine pour lequel R'' est un atome

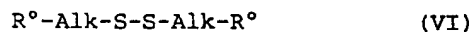
d'hydrogène et/ou suivi de l'opération subséquente de substitution de la chaîne de formule générale (Ia) lorsque l'on veut obtenir un dérivé de cyclosporine pour lequel R est autre que l'atome d'hydrogène.

- 5 La réaction s'effectue par analogie avec la méthode décrite par D. Barton dans Tetrahedron 43, 4297 (1987), dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane, dichloroéthane par exemple) ou un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) à une température de 5 à 10°C dans l'obscurité puis par
10 irradiation à la lumière à une température comprise entre 10 et 30°C. De préférence on utilise le sel de sodium de la N-hydroxy-2-thiopyridine.

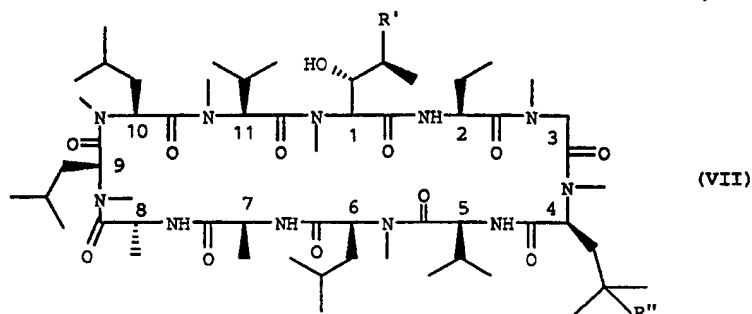
L'acide de formule générale (V) dont la fonction hydroxy est protégée a été décrit par P. Paprika et coll., Bioconjugate Chem., 3, 32-36
15 (1992).

L'hydroxylation en position 4' du résidu [MeLeu]⁴ en un dérivé 4'-hydroxy-MeLeu s'effectue selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 484281.

La substitution de la chaîne de formule générale (Ia), en position
20 -3, s'effectue par action d'un disulfure de formule générale



dans laquelle R[°] et Alk sont définis comme ci-dessus et dont le cas échéant les fonctions pouvant interférer avec la réaction ont été préalablement protégées, sur une forme activée d'un dérivé de
25 cyclosporine de formule :



dans laquelle R' et R'' sont définis comme précédemment, suivie de l'élimination le cas échéant du/des radicaux protecteurs.

- On entend par forme activée de la cyclosporine de formule générale (II), une forme activée sur la sarcosine en position 3. Cette forme activée est préparée de préférence in situ. L'activation s'effectue généralement sous atmosphère inerte, par traitement par un dérivé organométallique (lithien notamment, comme le n-butyllithium, le diisopropyl amidure de lithium ou un mélange par exemple). Il est également possible de préparer la forme activée de la cyclosporine de formule générale (VII) dans l'ammoniac liquide en présence d'un amidure alcalin (sodium, lithium par exemple), à une température comprise entre -32 et -38°C, dans un éther (notamment tétrahydrofurane, t.butyléthyléther ou un mélange).
- L'addition du disulfure de formule générale (VI), s'effectue avantageusement dans un solvant organique tel qu'un hydrocarbure (hexane par exemple) ou un éther (diéthyléther, tétrahydrofurane ou t.butylméthyléther par exemple) à une température comprise entre -78 et 0°C. Il est parfois préférable d'opérer sous azote.
- Lorsque les substituants du radical R° peuvent interférer avec la réaction, il est préférable de les protéger préalablement par des radicaux compatibles et pouvant être mis en place et éliminés sans toucher au reste de la molécule. De plus les radicaux hydroxy présents sur la cyclosporine peuvent être éventuellement protégés par tout groupement qui n'interfère pas avec la réaction.

A titre d'exemple les groupements protecteurs peuvent être choisis parmi les radicaux décrits par T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991) ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

- 5 Lorsque R'' est un radical hydroxy, le dérivé de formule générale (VII) peut être préparé comme décrit dans la demande de brevet européen EP 484281 puis modification de la chaîne en position 1 comme décrit précédemment.

- 10 Les nouveaux dérivés de la cyclosporine de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

- Les dérivés de la cyclosporine selon l'invention pour lesquels R° est carboxy peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec une base azotée selon les méthodes connues en soi.
- 15 Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniaque ou d'une amine sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel que l'eau ou un alcool. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution ; il est séparé par filtration.

- 20 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalino-terreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropyl-
- 25 amine, N,N-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzylphénéthylamine, N,N'-dibenzyléthylènediamine, diphenylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

- Les dérivés de la cyclosporine selon l'invention pour lesquels R° est
- 30 NR₁R₂ peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

Les nouveaux dérivés de cyclosporine selon la présente invention sont particulièrement utiles pour la prophylaxie et le traitement des affections à rétrovirus et plus particulièrement du SIDA et de syndromes associés. Par prophylaxie on sous-entend notamment le traitement des sujets qui ont été exposés aux virus VIHs, en particulier les séropositifs asymptomatiques qui présentent le risque de développer la maladie dans les mois ou les années à venir après la primo-infection.

Les produits selon l'invention manifestent une activité anti-rétrovirus à des concentrations dépourvues d'effet cytotoxique ou cytostatique.

L'activité des produits de formule générale (I) a été mise en évidence dans les techniques décrites par Pauwells et Coll., J. Virol. Meth., 20, 309 (1988) et par O. Schwatz et Coll., AIDS Research and Human Retroviruses, 4(6), 441-48 (1988) et citées par J.F. Mayaux et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 91, 3564-68 (1994). L'inhibition de l'effet cytopathogène du virus par les produits selon l'invention s'exerce à des valeurs comprises entre 2 et 25 exprimées par le rapport entre la CE_{50} de la Cyclosporine A et la CE_{50} du produit étudié.

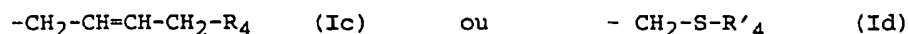
D'un intérêt particulier sont les produits de formule générale (I) pour lesquels :

R est un atome d'hydrogène ou un radical de structure (Ia) pour lequel

- Alk-R° représente un radical méthyle, ou bien

- Alk représente un radical alcoylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et R° représente un radical -NR₁R₂ pour lequel R₁ et R₂ identiques ou différents représentent des radicaux alcoyle,

5 R' représente un radical



pour lequel R₄ représente un radical alcoylthio, et R'₄ représente un radical alcoyle, et

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,

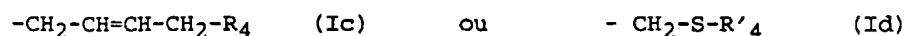
étant entendu que les portions ou radicaux alcoyle définis ci-dessus
10 sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone, et
sous réserve que R et R'' ne soient pas simultanément un atome
d'hydrogène, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables
lorsqu'ils existent.

Selon un aspect encore plus préférentiel de l'invention, les dérivés
15 de cyclosporine de formule générale (I) pour lesquels :

R est un radical de structure (Ia) pour lequel

- Alk-R° représente un radical méthyle, ou bien
- Alk représente un radical éthylène et R° représente un radical
-NR₁R₂ pour lequel R₁ et R₂ identiques ou différents représentent
20 des radicaux alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone,

R' représente un radical



pour lequel R₄ représente un radical méthylthio, et R'₄ représente un radical méthyle, et

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,

ou bien R est un atome d'hydrogène, R' est défini comme précédemment et R'' est un radical hydroxy,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables lorsqu'ils existent.

5 Et parmi ces produits notamment les dérivés de cyclosporine ci-après :

- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(2R)-méthylthiosarcosine]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(2R)-(2'-diéthylamino)-éthylthiosarcosine]³-cyclosporine A ;
- 10 • [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[4-hydroxy-N-méthylleucine]⁴-cyclosporine A ;
- [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-N,4-diméthylthréonine]¹[(2R)-(2'-diéthylamino)-éthylthiosarcosine]³-cyclosporine A ;
- 15 • [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(2R)-(2'-diméthylamino)-éthylthiosarcosine]³[4'-hydroxy-N-méthyl-L-leucine]⁴-cyclosporine A ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables lorsqu'ils existent.

20 Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

La [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(2R)-méthylthiosarcosine]³-cyclosporine A est préparée selon la méthode suivante : à une solution de 3,3 cm³ de diisopropylamine
 25 (préalablement distillée sur hydrure de calcium) et de 16,6 cm³ de diméthyl-1,3-(1H)-tétrahydro-3,4,5,6-pyrimidin-2-one dans 33 cm³ de tétrahydrofurane (préalablement distillé sur sodium) refroidie à une température voisine de -70°C et sous azote, on ajoute en 15 minutes, 14,8 cm³ d'une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane en
 30 maintenant la température à -70°C. Le mélange est agité à 0°C pendant 20 minutes, puis refroidi à une température voisine de -78°C. A la

solution ainsi obtenue on ajoute une solution de 1,9 g de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹-cyclosporine A et de 14,4 cm³ de diméthyl-1,3-(1H)-tétrahydro-3,4,5,6-pyrimidin-2-one dans 27 cm³ de tétrahydrofurane préalablement refroidie à une température voisine de -78°C en maintenant la température vers -68°C. Le mélange résultant est agité à une température voisine de -70°C pendant 20 minutes, puis 2,8 cm³ de disulfure de diméthyle sont ajoutés en 5 minutes en maintenant la température vers -70°C. Le mélange est agité à une température voisine de -78°C pendant 2 heures puis à 0°C pendant 20 heures. On verse lentement sur le mélange réactionnel 70 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 1N puis 100 cm³ d'éther de diéthyle. La phase organique est décantée, lavée avec 100 cm³ au total d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide obtenu (2,1 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (0,04-0,063 mm) en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner un solide qui est concrété dans 20 cm³ de pentane. Après filtration, on obtient 110 mg de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(2R)-méthylthiosarcosine]³-cyclosporine A sous la forme d'un solide blanc fondant vers 150°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,27 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ 8β) ; 1,36 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β) ; 2,04 (s, 3H : SCH₃ 1e) ; 2,15 (s, 3H : SCH₃ 3β) ; 2,30 et 2,83 (2 dd, respectivement J = 13 et 8,5 Hz et J = 13 et 3,5 Hz, 1H chacun : CH₂S 1δ) ; 2,44 (mt, 1H : CH 5β) ; 2,70 - 2,72 - 3,11 - 3,28 - 3,44 et 3,53 (6 s, respectivement 3H - 3H - 6H - 3H - 3H et 3H : 7 NCH₃) ; 3,84 (mt, 1H : CH 1β) ; 4,02 (d, J = 6 Hz, 1H : OH en 1β) ; 4,55 (mt, 1H : CH 7α) ; 4,66 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α) ; 4,84 (mt, 1H : CH 8α) ; 4,96 (dd, J = 9,5 et 6 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; de 5,00 à 5,15 (mt, 2H : CH 2α et CH α d'une leucine) ; 5,17 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α) ; 5,28 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 5,49 (d, J = 6 Hz, 1H : CH 1α) ; 5,72 (dd, J = 11 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 5,78 (s, 1H : CH 3α) ; 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en

8) ; 7,34 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5) ; 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7) ; 7,93 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

La [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹-cyclosporine A peut être préparée à l'abri de la lumière et sous
5 atmosphère inerte, selon la méthode suivante :

A une solution de 12,5 g [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-carboxy-N-méthyl-L-leucine]¹-cyclosporine A dans 100 cm³ de 1,2-dichloroéthane, refroidie à une température voisine de -15°C, on ajoute successivement en 5 min. 1,2 cm³ de N-méthylmorpholine (préalablement
10 distillée) et en 10 min., 1,4 cm³ de chloroformiate d'isobutyle (préalablement distillé). Le mélange réactionnel est agité durant 90 min. à une température voisine de -15°C puis une solution de 1,5 g de sel de sodium de l'oxyde de la 2-mercaptopyridine et de 1,7 cm³ de triéthylamine dans 25 cm³ de 1,2-dichloroéthane est ajoutée en 10
15 minutes. Le mélange réactionnel est agité à l'abri de la lumière durant 17 heures à une température voisine de -20°C. On ajoute ensuite en 5 min., 8,9 cm³ de disulfure de diméthyle (préalablement distillée), puis on irradie durant 3 heures à l'aide de deux lampes au tungstène de 60 W en maintenant la température entre 0 et 10°C.
20 Le mélange résultant est alors concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 200 cm³ d'éther de diéthylique, 100 cm³ d'eau distillée et 20 cm³ d'une solution N d'acide chlorhydrique. La phase organique est décantée puis lavée successivement avec 150 cm³ au total d'eau distillée et 25
25 cm³ d'une solution aqueuse molaire d'éthanolamine puis 125 cm³ au total d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. La meringue jaune obtenue (10,5 g) est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (0,04-0,063
30 mm) en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 4,0 g de [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹-cyclosporine A sous la forme d'une meringue blanche (R_f = 0,31; chromatographie sur
35 couche mince de silice; éluant : acétate d'éthyle).

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,28 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 8 β) ; 1,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 7 β) ; 1,92 (s, 3H : COCH_3 en 1 β) ; 2,00 (s, 3H : SCH_3 1e) ; 2,34 et 2,50 (2 dd, respectivement $J = 13$ et 5 Hz et $J = 13$ et 7 Hz, 1H chacun : SCH_2 1 δ) ; 2,45 (mt, 1H : CH 5 β) ; 2,65 - 2,68 - 3,05 - 3,20 - 3,26 - 3,29 et 3,45 (7 s, 3H chacun : 7 NCH $_3$) ; 3,14 et 4,66 (2 d, $J = 14$ Hz, 1H chacun : CH $_2$ 3 α) ; 4,42 (mt, 1H : CH 7 α) ; 4,75 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H : CH 5 α) ; 4,86 (mt, 1H : CH 8 α) ; 4,96 (mt, 1H : CH 2 α) ; 5,00 (d, $J = 11$ Hz, 1H : CH 11 α) ; 5,12 (dd, $J = 7$ et 5 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 5,35 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; de 5,40 à 5,60 (mt, 3H : CH α d'une leucine - CH 1 α et CH 1 β) ; 5,68 (dd, $J = 11$ et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 7,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,61 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 5) ; 8,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH en 7) ; 8,53 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2).

15 [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-carboxy-N-méthyl-L-leucine] 1 -cyclosporine A peut être préparé selon P. Paprika et al. Bioconjugate Chem. 3, 32-36 (1992).

[(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine] 1 -cyclosporine A peut être préparée selon la méthode suivante :

20 7,2 cm 3 d'une solution 0,5 M en méthylate de sodium sont ajoutés à une solution de 310 mg de chlorhydrate de guanidine dans 20 cm 3 de méthanol. La solution obtenue est ajoutée à une solution de 3,75 g [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine] 1 -cyclosporine A dans 130 cm 3 de méthanol. Le mélange résultant est agité à une

25 température voisine de 20°C pendant 48 heures puis le mélange est concentré concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 100 cm 3 d'éther de diéthylique. La phase organique est lavée par 150 cm 3 au total d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée

30 sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide obtenu (3,5 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (0,04-0,063 mm) en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C

pour donner 2,5 g de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹-cyclosporine A sous la forme d'une meringue blanche (R_f = 0,32 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : acétate d'éthyle).

- 5 Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,26 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ 8β) ; 1,36 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β) ; 1,90 (mt, 1H : CH en 1γ) ; 2,04 (s, 3H : SCH₃ 1ε) ; 2,31 et 2,87 (2 dd, respectivement J = 13 et 9 Hz et J = 13 et 3,5 Hz, 1H chacun : CH₂S 1δ) ; 2,43 (mt, 1H : CH 5β) ; 2,70 - 2,72 - 3,11 - 3,26 - 3,39 et 3,52 (6 s, 10 respectivement 3H - 3H - 6H - 3H - 3H et 3H : 7 NCH₃) ; 3,20 et 4,74 (2d, J = 14,5 Hz, 1H chacun : CH₂ 3α) ; 3,85 (mt, 1H : CH 1b) ; 4,21 (d, J = 6 Hz, 1H : OH en 1β) ; 4,54 (mt, 1H : CH 7α) ; 4,65 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α) ; 4,83 (mt, 1H : CH 8α) ; 4,97 (dd, J = 9,5 et 6 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; de 5,00 à 5,15 (mt, 2H : CH 2α et CH α 15 d'une leucine) ; 5,16 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α) ; 5,34 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 5,48 (d, J = 6 Hz, 1H : CH 1α) ; 5,72 (dd, J = 11 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,48 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5) ; 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7) ; 7,97 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

20 Exemple 2

- La [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(2R)-(2'-diéthylamino)-éthylthiosarcosine]³-cyclosporine A est préparée en opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 1,1 g de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹-cyclosporine A et 5,2 g de 25 disulfure de 2-(diéthylamino)éthyle, puis en purifiant comme décrit ci-après.

- La phase organique est décantée, lavé avec 90 cm³ au total d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le 30 résidu huileux obtenu (6,2 g) est trituré avec 150 cm³ de pentane pour conduire à 700 mg d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice (0,04-0,063 mm) en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (4:1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées

sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 300 mg d'un solide blanc qui est purifié par une seconde chromatographie sur colonne de silice (0,04-0,063 mm) en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle, de 1-butanol, d'éthanol et d'eau (8 ;
5 6 ; 3 ; 3 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 150 mg d'un solide blanc qui est trituré avec 5 cm³ de pentane. Après filtration, on obtient 33 mg de
10 de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(2R)-(2'-diéthylamino)éthylthiosarcosine]³-cyclosporine A sous la forme d'un solide blanc fondant vers 140°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm). Nous observons deux conformères dans les proportions 75% et 25% . 1,37 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β) ; 2,00 et 2,03 (s, 3H en totalité : SCH₃ 1δ) ; de 2,30 à
15 2,90 (mt : les 11H correspondant aux SCH₂CH₂N(CH₂)₂ du 2-diéthylamino-éthylthio en 3α - SCH₂ 1δ et CH 5β) ; 3,80 (mt, 1H : CH 1b) ; 3,97 (d large, J = 6 Hz, 1H : OH en 1β) ; 4,54 et de 4,59 à 4,70 (2 mts, 1H en totalité : CH 7α) ; de 4,60 à 4,70 (mt, 1H : CH 5α) ; 4,84 (mt, 1H : CH 8α) ; de 4,85 à 5,45 (mt, 4H : CH 11α et CH α de trois
20 leucines) ; 5,49 et 5,66 (2 d, respectivement J = 6 et J = 9 Hz, 1H en totalité : CH 1α) ; 5,72 (dd, J = 10,5 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 5,79 et 5,98 (2 s, 1H en totalité : CH 3α) ; 7,05 et 7,17 (2 d, J = 8 Hz, 1H en totalité : CONH en 8) ; 7,32 et 7,35 (2 d, J = 9 Hz, 1H en totalité : CONH en 5) ; 7,42 et 7,76 (2 d, J = 7,5 Hz, 1H
25 en totalité : CONH en 7) ; 7,94 (d large, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

Exemple 3

La [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[4-hydroxy-N-méthylleucine]⁴-cyclosporine A est préparée par hydroxylation avec la souche *Sebekia benihana* du produit tel qu'obtenu à l'exemple 1 sur
30 lequel la chaîne en position -1 a été initialement modifiée.

Deux erlenmeyers de 250 cm³, contenant 50 cm³ de milieu A (peptone: 10 g ; extrait de levure: 5 g ; amidon : 10 g ; glucose : 5 g ; agar : 1 g ; eau qsp : 1000 cm³ ; pH ajusté à 7,2 ; stérilisation à 121°C

pendant 25 minutes) sont ensemencés à 2 % à partir de deux ampoules liquides congelées de la souche *Sebekia benihana* puis sont incubés sous agitation à 220 tours/minute pendant 72 heures à une température voisine de 28°C. Ces quatre erlenmeyers constituent les erlenmeyers inoculum.

Sept erlenmeyers de 250 cm³ contenant 50 cm³ de milieu B (glucose : 10 g ; amidon soluble: 10 g ; extrait de levure : 2,5 g ; farine de soja : 12,5 g ; dextrine : 10 g ; dihydrogénophosphate de potassium : 0,12 g ; sulfate de magnésium heptahydrate : 0,10 g ; hydrogéné-phosphate dipotassique : 0,25 g ; chlorure de calcium dihydrate : 0,05 g ; [1 cm³ d'une solution contenant H₃BO₃ : 0,1g ; FeSO₄,7H₂O : 5 g ; KI: 0,05 g ; CaCl₂,6H₂O : 2 g ; CuSO₄,5H₂O: 0,2g ; MnCl₂,4H₂O : 2 g ; ZnSO₄,7H₂O : 4 g ; (NH₄)₂Mo₇O₂₄ : 0,2g; H₂SO₄ 97 % : 1 cm³ ; H₂O qsp : 1000 cm³] ; eau qsp : 1000 cm³ : pH ajusté à 7,2-7,5 ; stérilisation à 121°C pendant 25 minutes) sont ensemencés à 4 % à partir des erlenmeyers inoculum, puis sont incubés sous agitation à 220 tours/minute pendant 48 heures à une température voisine de 28°C avant ajout de la [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹-cyclosporine A. Ces erlenmeyers constituent les erlenmeyers de production

Une solution de 105 mg de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹cyclosporine A dans 3,5 cm³ d'éthanol est préparée extemporanément, puis filtrée sur filtre Milipore 0,2 µ. On ajoute stérilement dans chacun des erlenmeyers de production 0,5 cm³ de la solution mère de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [4-hydroxy-N-méthylleucine]⁴-cyclosporine A. Les erlenmeyers sont incubés sous agitation à 220 tours/minute à une température voisine de 28°C. Après 72 heures, chaque erlenmeyer est extrait avec un mélange d'acétonitrile, de n-heptane et de méthyl-t-butyléther (2:1:1 en volumes). Les phases organiques intermédiaires sont réunies, concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C puis reprises dans 10 cm³ de méthanol. A la solution obtenue est ajouté 5 g de silice Sorbsil C60 (40-60 µm) (Prolabo) et le tout est concentré sous vide (2,7 kPa), puis séché 2 heures à l'étuve à une température voisine de 25°C. Le résidu est

chromatographié sur silice Sorbsil C60 (40-60 μm) (Prolabo) éluée par du 1,2-dichloroéthane (débit 20 cm^3/heure , fractions de 10 cm^3). A partir de la fraction 8, on élue avec un mélange de 1,2-dichloroéthane et de méthanol (99:1 en volume) jusqu'à la fraction 15. Dès
 5 cette fraction, on utilise le système délution 1,2-dichloroéthane/méthanol (49:1 en volume). Les fractions ne contenant que le produit attendu sont rassemblées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 2 cm^3 d'acétate d'éthyle et 1 cm^3 de cyclohexane puis on
 10 laisse 3 heures à une température voisine de 4°C. Le solide est ensuite filtré, lavé à l'heptane pour conduire à 33 mg de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[4-hydroxy-N-méthyl-leucine]⁴-cyclosporine A sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,36 (d, J = 7,5
 15 Hz, 3H : CH_3 7 β) ; 2,04 (s, 3H : SCH_3 1 ϵ) ; 2,08 et 2,37 (2 mts : les 2 H correspondant au CH_2 4 β) ; 2,40 et 2,83 (respectivement mt et dd, J = 13 et 3,5 Hz, 1H chacun : CH_2S 1 δ) ; 2,44 (mt, 1H : CH 5 β) ; 2,70 et 2,72 (2 s, 3H chacun : 2 NCH_3) ; 3,18 et 4,70 (2 d, J = 14 Hz, 1H
 20 chacun : CH_2 3 α) ; 3,86 (mt, 1H : CH 1 β) ; 4,52 (mt, 1H : CH 7 α) ; 4,68 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5 α) ; 4,84 (mt, 1H : CH 8 α) ; de 4,95 à 5,20 (mt, 3H : CH 2 α et CH α de deux leucines) ; 5,16 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11 α) ; 5,43 (d, J = 6 Hz, 1H : CH 1 α) ; 5,58 (mt, 1H : CH 4 α) ; 5,72 (dd, J = 11 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,68 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5) ; 7,73
 25 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7) ; 8,06 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

Exemple 4

[[((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-N,4-diméthylthréonine]¹-[(2R)-méthylthiosarcosine]³-cyclosporine A :

30 Une solution de 1 g de [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-N,4-diméthylthréonine]¹-cyclosporine A dans 40 cm^3 de tétrahydrofuranne (THF) et 1,44 cm^3 de diméthyl-1,3-(1H)-tétrahydro-3,4,5,6-pyrimidin-2-one (DMPU) est ajouté goutte à goutte à -70°C à 6 cm^3 d'une solution de diisopropylamidure de lithium (LDA) 2N dans le

- THF/héptane, sous atmosphère d'argon. La température de la solution de couleur orange foncé est remontée à -30°C et maintenue ainsi pendant 30 minutes. Le mélange est ensuite refroidi à -70°C et $1,40\text{ cm}^3$ de disulfure de diméthyle sont ajoutés goutte à goutte.
- 5 Après 1 heure la température est remontée à -10°C et maintenue ainsi pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par l'ajout d'acide chlorhydrique 1N (HCl 1N), jusqu'à neutralité, et le mélange est extrait trois fois avec 30 cm^3 d'ether éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois par 20 cm^3 d'eau et 20 cm^3
- 10 d'une solution saturée de NaCl, puis séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$) à une température voisine de 40°C . On obtient ainsi une huile orange qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice ($0,04-0,063\text{ mm}$) en éluant avec le mélange acétate d'éthyle/dichlorométhane
- 15 8/2. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$) à une température voisine de 40°C pour donner 81 mg de $[(4R)-4-(4\text{-méthylthio-butén-2-yl-(E)})\text{-N,4-diméthylthréonine}]^1\text{-}[(2R)\text{-méthylthiosarcosine}]^3\text{-cyclosporine A}$ sous forme d'un solide blanc qui fond vers 130°C .
- 20 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz , CDCl_3 , δ en ppm) ; $1,28$ (d, $J = 7\text{ Hz}$, $3\text{H} : \text{CH}_3\ 8\beta$) ; $1,35$ (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, $3\text{H} : \text{CH}_3\ 7\beta$) ; $1,99$ (s, $3\text{H} : \text{SCH}_3$ de la chaîne en 1) ; $2,15$ (s, $3\text{H} : \text{SCH}_3\ 3\beta$) ; $2,45$ (mt, $1\text{H} : \text{CH}\ 5\beta$) ; $2,69 - 2,71 - 3,12 - 3,27 - 3,45 -$ et $3,52$ (6 s, respectivement $3\text{H} - 3\text{H} - 6\text{H} - 3\text{H} - 3\text{H}$ et $3\text{H} : 7\text{ NCH}_3$) ; $3,05$ (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, $2\text{H} : \text{SCH}_2$ de la chaîne en 1) ; $3,53$ (d large, $J = 6\text{ Hz}$, $1\text{H} : \text{OH}\ 1\beta$) ; $3,78$ (mt, $1\text{H} : \text{CH}\ 1\beta$) ; $4,55$ (mt, $1\text{H} : \text{CH}\ 7\alpha$) ; $4,67$ (t, $J = 9\text{ Hz}$, $1\text{H} : \text{CH}\ 5\alpha$) ; $4,85$ (mt, $1\text{H} : \text{CH}\ 8\alpha$) ; $4,97$ (dd, $J = 9$ et 6 Hz , $1\text{H} : \text{CH}\ \alpha$ d'une leucine) ; de $5,00$ à $5,10$ (mt, $3\text{H} : \text{CH}\ 2\alpha - \text{CH}\alpha$ d'une leucine et $\text{CH}\ 11\alpha$) ; $5,23$ (dd, $J = 12$ et 4 Hz , $1\text{H} : \text{CH}\ \alpha$ d'une leucine) ; de
- 25 $5,25$ à $5,50$ (mt, $2\text{H} : \text{CH}=\text{CH}$) ; $5,52$ (d, $J = 6\text{ Hz}$, $1\text{H} : \text{CH}\ 1\alpha$) ; $5,72$ (dd, $J = 11$ et 4 Hz , $1\text{H} : \text{CH}\ \alpha$ d'une leucine) ; $5,78$ (s, $1\text{H} : \text{CH}\ 3\alpha$) ; $7,17$ (d, $J = 8\text{ Hz}$, $1\text{H} : \text{CONH}$ en 8) ; $7,37$ (d, $J = 9\text{ Hz}$, $1\text{H} : \text{CONH}$ en 5) ; $7,21$ (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, $1\text{H} : \text{CONH}$ en 7) ; $8,02$ (d, $J = 10\text{ Hz}$, $1\text{H} : \text{CONH}$ en 2).
- 30

La [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-N,4-diméthylthréonine)¹-cyclosporine A est préparée selon la méthode suivante :

A une solution de méthanolate de sodium (préparé au préalable avec 7 mg de sodium metal dans 1 cm³ de méthanol) sont ajoutés 0,35 g de
5 [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-O-acétyl-N,4-diméthylthréonine)¹-cyclosporine A dans 5 cm³ de méthanol à 20°C sous argon. Le mélange jaune est laissé sous agitation pendant 24 heures puis acidifié à pH 6 par l'ajout d'acide acétique et concentré à sec. Le résidu est trituré dans l'éther éthylique et filtré pour donner un
10 solide beige qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (0,04-0,063 mm) en éluant avec de l'acétate d'éthyle saturé en eau. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 100 mg de [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-
15 N,4-diméthylthréonine)¹-cyclosporine A sous forme d'un solide blanc qui fond vers 148°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) ; 1,27 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ 8β) ; 1,35 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β) ; 1,99 (s, 3H : SCH₃ de la chaîne en 1) ; 2,44 (mt, 1H : CH 5β) ; 2,70 - 2,72 - 3,12 -
20 3,27 - 3,30 - et 3,52 (6 s, respectivement 3H - 3H - 6H - 3H - 3H et 3H : 7 NCH₃) ; 3,06 (d, J = 7,5 Hz, 2H : SCH₂ de la chaîne en 1) ; 3,20 et 4,73 (2 d, J = 14,5 Hz, 1H chacun : CH₂ 3α) ; 3,72 (d, J = 6 Hz, 1H : OH en 1β) ; 3,81 (mt, 1H : CH en 1β) ; 4,54 (mt, 1H : CH 7α) ; 4,66 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α) ; 4,84 (mt, 1H : CH 8α) ; de
25 4,90 à 5,10 (mt, 3H : CH 2α et CHα de deux leucines) ; 5,10 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α) ; de 5,25 à 5,50 (mt, 3H : CHα d'une leucine et CH=CH) ; 5,51 (d, J = 6 Hz, 1H : CH 1α) ; 5,71 (dd, J = 11 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,50 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5) ; 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en
30 7) ; 8,09 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

La [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-O-acétyl-N,4-diméthylthréonine)¹-cyclosporine A est préparée selon la méthode suivante :

- A une solution de 0,4 g de [((4R)-4-(4-bromo-butèn-2-yl-(E))-O-acétyl-N,4-diméthylthréonine)¹-cyclosporine A dans 7 cm³ de diméthylformamide (DMF) à 20°C sous argon sont ajoutés 23 mg de méthane-thiolate de sodium. Le mélange jaune est laissé sous agitation pendant 24 heures puis 10 cm³ d'eau sont ajoutés pour obtenir un précipité blanc qui est filtré et séché. On obtient ainsi 0,37 g de [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-O-acétyl-N,4-diméthylthréonine)¹-cyclosporine A sous forme d'un solide blanc qui fond vers 137°C, utilisé tel quel pour la suite.
- 10 Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) ; 1,28 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ 8β) ; 1,33 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β) ; 1,98 (s, 3H : SCH₃ de la chaîne en 1) ; 2,03 (s, 3H : OCOCH₃ en 1β) ; 2,43 (mt, 1H : CH 5β) ; 2,66 - 2,70 - 3,11 - 3,21 - 3,25 - 3,27 et 3,45 (7 s, 3H chacun : 7 NCH₃) ; de 2,90 à 3,10 (mt, 2H : SCH₂ de la chaîne en 1) ;
- 15 3,18 et 4,65 (2 d, J = 14 Hz, 1H chacun : CH₂ 3α) ; 4,41 (mt, 1H : CH 7α) ; 4,74 (t, J = 9,5 Hz, 1H : CH 5α) ; 4,85 (mt, 1H : CH 8α) ; de 4,85 à 5,00 (mt, 2H : CH 2α et CH 11α) ; 5,15 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; de 5,15 à 5,40 (mt, 4H : CHα de deux leucines et CH=CH) ; 5,53 (s, 2H : CH 1α et CH 1β) ; 5,69 (dd, J = 11
- 20 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 5) ; 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7) ; 8,57 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

Exemple 5

- La [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-N,4-diméthylthréonine)¹-
- 25 [(2R)-(2'-diéthylamino)-éthylthiosarcosine)³-cyclosporine A est préparée selon la méthode décrite à l'exemple 4 à partir de 1 g de [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-N,4-diméthylthréonine)¹-cyclosporine A en utilisant 3 g de disulfure de N,N-diéthylamino-éthanethiol. En fin d'addition du disulfure, le mélange est maintenu
- 30 à -70°C pendant 1 heure, puis 16 heures à environ -10°C. Après chauffage à 10°C, le mélange est acidifié à pH 2 avec de HCl 1N et extrait avec 60 cm³ d'ether éthylique, puis la phase organique est extraite trois fois avec 25 cm³ de HCl 1N. La phase aqueuse est basifiée à pH = 8 avec du bicarbonate de sodium et extraite trois fois

avec 50 cm³ d'ether éthylique. Les phases organiques réunies sont sechées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile épaisse orange obtenue est filtrée sur un gâteau de silice
 5 (0,04-0,063 mm) avec le mélange méthanol/dichlorométhane 9/1 puis, après rassemblement des fractions contenant le produit et évaporation du solvant, le résidu solide obtenu est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (0,04-0,063 mm) en éluant avec le mélange acétate d'éthyle/butanol/ethanol/eau 4/3/1,5/0,5. Les fractions
 10 contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 37 mg de [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-yl-(E))-N,4-diméthylthréonine)¹-(2R)-(2'-diéthylamino)éthylthiosarcosine]³-cyclosporine A sous forme d'un solide blanc qui fond vers 135°C.

15 Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,26 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ 8β) ; 1,35 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β) ; 1,99 (s, 3H : SCH₃ de la chaîne en 1) ; 2,46 (mt, 1H : CH 5β) ; de 2,45 à 3,35 (mt : les 8H correspondant aux SCH₂CH₂N(CH₂)₂ du 2-diéthylaminoéthylthio en 3α) ; 3,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CH₂S de la chaîne en 1) ; 2,68 -
 20 2,72 - 3,11 - 3,13 - 3,25 - 3,44 et 3,51 (7 s, 3H chacun : 7 NCH₃) ; 3,58 (d large, J = 6 Hz, 1H : OH en 1β) ; 3,25 (mt, 1H : CH 1β) ; 4,55 (mt, 1H : CH 7α) ; 4,65 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α) ; 4,84 (mt, 1H : CH 8α) ; 4,97 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; de 5,00 à 5,15 (mt, 3H : CH 2α - CH α d'une leucine et CH 11α) ; 5,22
 25 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; de 5,20 à 5,55 (mt, 2H : CH=CH) ; 5,52 (d, J = 6 Hz, 1H : CH 1α) ; 5,72 (dd, J = 10,5 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 5,98 (s, 1H : CH 3α) ; 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,36 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5) ; 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7) ; 8,04 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

30 Exemple 6

[(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(2R)-(2'-
 diméthylamino)-éthylthiosarcosine]³ [4'-hydroxy-N-méthyl-L-leucine]⁴
 cyclosporine A :

- A 70 cm³ d'ammoniac maintenus à une température voisine de -33°C, on ajoute 50 mg de sodium métallique puis 10 mg de nitrate ferrique. Dès que la coloration bleue du milieu a disparu, 0,626 g de sodium métallique sont ajoutés en 15 minutes. Le mélange est agité à -33°C
- 5 durant 90 minutes, puis une solution de 2,4 g de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[4'-hydroxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A dans 80 cm³ de tert-butylméthyléther est ajoutée goutte à goutte pendant une durée approximative de 30 minutes suivie d'une solution de 1,63 g de disulfure de N,N-diméthylamino-
- 10 éthanethiol dans 10 cm³ de tert-butylméthyléther. Le mélange réactionnel est agité à -33°C durant 30 minutes, puis 2,35 g de chlorure d'ammonium sont ajoutés par portions. Sous agitation, on laisse évaporer l'ammoniac en faisant passer la température du mélange de -33°C à 20°C en 12 heures. Le mélange réactionnel est
- 15 dilué par 100 cm³ d'éther de diéthyle puis filtré. Le solide est rincé par 300 cm³ au total d'éther de diéthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. L'huile résiduelle est agitée durant 48 heures à une température voisine de 20°C avec 200 cm³ de
- 20 pentane. Le solide formé est filtré puis rincé avec 150 cm³ au total de pentane. Le solide est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (0,020 - 0,045 mm) éluée par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol 9:1 (en volumes) en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont
- 25 concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0,900 g [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(2R)-(2'-diméthylamino)-éthylthiosarcosine]³ [4'-hydroxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A sous la forme d'un solide blanc fondant à une température voisine de 154°C.
- 30 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,36 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β) ; 2,04 (s, 3H : CH₃ 1E) ; 2,25 (s, 6H : N(CH₃)₂ du 2-diméthyl aminoéthylthio en 3α) ; de 2,25 à 2,85 (mt, 7H : les 7H correspondant au CH₂ en 1γ - NCH₂CH₂S du 2-diméthyl aminoéthylthio en 3α et 1H du CH₂ en 4β) ; 2,70 - 2,72 - 3,13 - 3,18 - 3,28 - 3,45 et
- 35 3,51 (7 s, 3H chacun : les 7 NCH₃) ; 3,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H : OH en

1 β) ; 3,86 (mt, H : CH 1 β) ; 4,53 (mt, 1H : CH 7 α) ; 4,67 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5 α) ; 4,83 (mt, 1H : CH 8 α) ; de 4,95 à 5,15 (mt, 3H : CH 2 α et CH α de deux leucines) ; 5,15 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11 α) ; 5,42 (d, J = 6,5 Hz, 1H : CH 1 α) ; 5,46 (t, J = 6 Hz, 1H : CH 4 α) ;
 5 5,71 (dd, J = 11 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 6,00 (s, 1H : CH 3 α) ; 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,50 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5) ; 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7) ; 8,03 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

La [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[4'-hydroxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A est préparée selon la méthode
 10 suivante :

A une solution de 0,6 g de [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[4'-acétyloxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A dans 25 cm³ de méthanol, on ajoute en 20 minutes 2 cm³ d'une solution
 15 de méthylate de sodium 0,5 M. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C durant 60 heures. Le mélange résultant est alors concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu est repris par 50 cm³ d'eau distillée. Le solide formé est filtré est rincé par 150 cm³ au total d'eau
 20 distillée. Le solide est séché à poids constant puis purifié par chromatographie sur une colonne de silice (0,020 - 0,045 mm) éluee par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol 9:1 (en volumes) en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit attendu (fractions 9 à 12) sont concentrées sous pression
 25 réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0,20 g de [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[4'-hydroxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A sous la forme d'une meringue blanche amorphe

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,36 (d, J = 7,5
 30 Hz, 3H : CH₃ 7 β) ; 1,85 (s, 3H : CH₃ 1 ϵ) ; 2,35 et 2,83 (2 dd, respectivement J = 13 et 9 Hz et J = 13 et 3,5 Hz, 1H chacun : CH₂ 1 δ) ; 2,42 (mt, 1H : CH 5 β) ; 2,70 - 2,72 - 3,14 - 3,16 - 3,26 - 3,40 et 3,51 (7 s, 3H chacun : les 7 NCH₃) ; 3,18 et 4,69 (2 d, J = 14 Hz, 1H chacun : CH₂ 3 α) ; de 3,80 à 3,95 (mt, 2H : CH 1 β et OH en

1 β) ; 4,52 (mt, 1H : CH 7 α) ; 4,67 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5 α) ; 4,84 (mt, 1H : CH 8 α) ; de 4,95 à 5,10 (mt, 3H : CH 2 α et CH α de deux leucines) ; 5,15 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11 α) ; 5,42 (d, J = 6,5 Hz, 1H : CH 1 α) ; 5,57 (t, J = 5,5 Hz, 1H : CH 4 α) ; 5,71 (dd, J = 11 et
5 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,68 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5) ; 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7) ; 8,05 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

La [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[4'-acétyloxy- N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A est préparée selon la
10 méthode suivante:

A une solution de 6 g de [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-carboxy-N-méthyl-L-leucine]¹[4'-acétyloxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A dans 60 cm³ de 1,2-dichloroéthane refroidie à approximativement -15°C sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière, on ajoute successivement
15 0,56 cm³ de N-méthylmorpholine (préalablement distillée) et 0,66 cm³ de chloroformiate d'isobutyle (préalablement distillé). Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de -15°C durant 150 minutes. On ajoute ensuite en approximativement 15 minutes, une solution de 0,700 g de N-oxyde-2-mercaptopyridine et de 0,78 cm³ de
20 triéthylamine dans 15 cm³ 1,2-dichloréthane. Le mélange réactionnel est agité durant 17 heures à une température voisine de -20°C avant d'ajouter en 10 minutes, 4,09 cm³ de disulfure de diméthyle (préalablement distillé). Le mélange réactionnel est irradié durant 3 heures à l'aide de deux lampes au tungstène de 60W en maintenant la
25 température entre 0 et 10°C. Le mélange résultant est alors concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 200 cm³ d'éther de diéthyle et 20 cm³ d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique. La phase organique est décantée, lavée successivement avec 150 cm³ au total d'eau distillée, 50 cm³
30 d'une solution aqueuse molaire d'éthanolamine et 150 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide résiduel (4 g) est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (0,020 - 0,045 mm) éluée
35 par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol 19:1 (en volumes) en

recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit attendu (fractions 30 à 35) sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 1,6 g de [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[4'-acétyloxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A sous la forme d'une meringue blanche amorphe.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,27 (d large, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 8β) ; 1,32 (d large, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β) ; 1,45 et 1,50 (2s, 3H chacun : les deux CH₃ en 4γ) ; 1,91 (s, 6H : OCOCH₃ en 4γ et CH₃ 1ε) ; 2,01 (s, 3H : OCOCH₃ en 1β) ; 2,30 et 2,54 (respectivement dd et d large, J = 16 et 10 Hz et J = 16 Hz, 1H chacun : CH₂ 4β) ; de 2,35 à 2,50 (mt, 1H : CH 5β) ; 2,66 - 2,68 - 3,10 - 3,21 - 3,27 - 3,30 et 3,46 (7 s, 3H chacun : 7 NCH₃) ; de 3,00 à 3,15 et 4,62 (respectivement mt et d, J = 14 Hz, 1H chacun : CH₂ 3α) ; 4,42 (mt, 1H : CH 7α) ; 4,77 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α) ; 4,86 (mt, 1H : CH 8α) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 1H : CH 2α) ; 4,99 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α) ; 5,12 (mt, 1H : CH α d'une leucine) ; 5,35 (d large, J = 12 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 5,44 (d large, J = 12 Hz, 1H : CH 1α) ; 5,53 (d large, J = 12 Hz, 1H : CH 1β) ; de 5,60 à 5,75 (mt, 2H : CH α d'une leucine et CH 4α) ; 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,63 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5) ; 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H : CONH en 7) ; 8,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2).

La [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-carboxy-N-méthyl-L-leucine]¹[4'-acétyloxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A est préparée selon la méthode suivante:

A une solution de 12 g de {[(4R)-4-butèn-2-yl-(E)]-O-acetyl-N,4-diméthylthréonine}¹[4'-acétyloxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A dans 750 cm³ de t-butanol, on ajoute successivement en agitant vigoureusement, une solution de 7,6 g de carbonate de sodium dans 200 cm³ d'eau distillée puis une solution de 15,7 metaperiodate de sodium dans 200 cm³ d'eau distillée. Une solution de 0,29 g de permanganate de potassium dans 200 cm³ d'eau distillée est ajoutée goutte-à-goutte en approximativement une heure en maintenant le mélange réactionnel à une température inférieure à 30°C. Le mélange réactionnel est agité

durant 36 h à une température voisine de 20°C puis une solution de 0,10 g de permanganate de potassium dans 70 cm³ d'eau distillée est ajoutée goutte-à-goutte en approximativement 30 minutes. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C durant 3 heures puis une solution de 47 g de métabisulfite de potassium dans 200 cm³ d'eau distillée est ajoutée goutte-à-goutte en approximativement 30 minutes. Après addition, le mélange réactionnel est agité durant 15 minutes puis 200 cm³ d'une solution 2N d'acide sulfurique est ajoutée goutte-à-goutte en en approximativement 10 minutes. Le mélange réactionnel est extrait par 900 cm³ au total de diéthyldéther. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide résiduel (11,18 g) est agité durant 30 minutes avec 300 cm³ d'eau distillée. Le solide obtenu est filtré, rincé avec 200 cm³ au total d'eau distillée puis en suspension dans 200 cm³ d'eau distillée. A la suspension obtenue, on ajoute 1,1 cm³ d'éthanolamine. Le mélange réactionnel est agité durant 90 minutes à une température voisine de 20°C. L'insoluble est filtré, le filtrat est extrait par 400 cm³ au total de diéthyldéther. La phase aqueuse est acidifiée à pH =1 avec une solution 5N d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est extrait par 700 cm³ au total d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 200 cm³ au total d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 6,78 g de [(3R,4R)-3-acétyloxy-5-carboxy-N-méthyl-L-leucine]¹[4'-acétyloxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A sous la forme d'une meringue blanche amorphe.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,91 (s, 3H : OCOCH₃ en 4γ) ; 2,02 (s, 3H : OCOCH₃ en 1β) ; 2,25 et 2,50 (2 dd, respectivement J = 16 et 10 Hz et J = 16 et 3 Hz, 1H chacun : CH₂ en 4β) ; 2,37 (mt, 1H : CH 5β) ; 2,67 - 2,69 - 3,11 - 3,22 - 3,25 et 3,47 (6s, respectivement 3H - 3H - 3H - 6H - 3H et 3H : les 7 NCH₃) ; 4,45 (mt, 1H : CH 7α) ; 4,60 (d, J = 14 Hz, 1H : 1H du CH₂ 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH 5α) ; 4,85 (mt, 1H : CH 8α) ; de 4,95 à 5,05 (mt,

^1H : CH 2 α) ; 5,00 (d, J = 11 Hz, ^1H : CH 11 α) ; 5,15 (mt, ^1H : CH α d'une leucine) ; de 5,30 à 5,65 (mt, 4H : CH α d'une leucine - CH 4 α - CH 1 α et CH 1 β) ; 5,68 (dd, J = 11 et 4 Hz, ^1H : CH α d'une leucine) ; 7,40 (d, J = 8 Hz, ^1H : CONH en 8) ; 7,71 (d, J = 9 Hz, ^1H : CONH en 5) ; 7,95 (d, J = 7,5 Hz, ^1H : CONH en 7) ; 8,31 (d, J = 9,5 Hz, ^1H : CONH en 2).

La [[(4R)-4-butèn-2-yl-(E)]-O-acetyl-N,4-diméthylthréonine]¹[4'-acétyloxy- N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A est préparée selon la méthode suivante:

- 10 A une solution de 17,95 g de [4'-hydroxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A dans 295 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement 10,77 g de 4-diméthylaminopyridine, 12,40 cm³ de triéthylamine et 5,6 cm³ d'anhydride acétique. Le mélange est agité
- 15 distillée sont ajoutés en approximativement 45 minutes. La phase organique est décantée puis lavée par 180 cm³ au total d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide résiduel (24,07 g) est agité durant 12 h avec 150 cm³ d'eau
- 20 distillée. Le solide obtenu est filtré, rincé avec 100 cm³ au total d'eau distillée puis séché sous pression atmosphérique à une température voisine de 20°C. Le solide résiduel (21,45 g) est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (0,020 - 0,045 mm) éluee par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol 19:1 (en
- 25 volumes) en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit attendu (fractions 7 à 15) sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 10,5 g de [[(4R)-4-butèn-2-yl-(E)]-O-acetyl-N,4-diméthylthréonine]¹[4'-acétyloxy- N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A
- 30 sous la forme d'une meringue blanche amorphe fondant à une température voisine de 164°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,27 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ 8 β) ; 1,33 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7 β) ; 1,45 et 1,50 (2 s, 3H chacun : les deux CH₃ en 4 γ) ; 1,59 (d, J = 5 Hz, 3H : CH₃ 1 η) ;

1,90 (s, 3H : OCOCH₃ en 4γ) ; 2,01 (s, 3H : OCOCH₃ en 1β) ; 2,31 et 2,55 (2dd, respectivement J = 16 et 11 Hz et J = 16 et 2 Hz, 1H chacun : CH₂ 4β) ; 2,43 (mt, 1H : CH 5β) ; 2,65 - 2,68 - 3,13 - 3,20 - 3,23 - 3,25 et 3,47 (7 s, 3H chacun : les 7 NCH₃) ; 3,08 et 4,62 (2 d, J = 14 Hz, 1H chacun : CH₂ 3α) ; 4,42 (mt, 1H : CH 7α) ; 4,78 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α) ; 4,85 (mt, 1H : CH 8α) ; 4,45 (mt, 1H : CH 2α) ; 4,98 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α) ; de 5,10 à 5,20 (mt, 2H : CH α de deux leucines) ; de 5,20 à 5,35 (mt, 2H : CH=CH) ; 5,52 (s, 2H : CH 1α et CH 1β) ; 5,58 (dd, J = 11 et 2 Hz, 1H : CH 4α) ; 5,68 (dd, J = 11 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine) ; 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8) ; 7,57 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5) ; 8,04 (d, J = 7 Hz, 1H : CONH en 7) ; 8,51 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2).

La [4'-hydroxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet EP484281

15 Exemple 7

En opérant de manière analogue aux méthodes décrites dans les exemples précédents, les produits suivants sont préparés :

[(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-aminoéthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

20 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-méthylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

[(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-éthylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

25 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-iso-propylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

[(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-tert-butylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

[(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-phénylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N-benzylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N-méthyl-N-éthylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N-méthyl-N-iso-propylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N-méthyl-N-tert-butylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N-méthyl-N-allylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N-méthyl-N-phénylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N-méthyl-N-benzylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N,N-diéthylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N,N-di-iso-propylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (N,N-diallylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (1-pipéridyl)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3-aminopropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (N-méthylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-éthylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-iso-propylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-tert-butylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-phénylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-benzylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-éthylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-iso-propylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-tert-butylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-allylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-phénylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-benzylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N,N-diéthylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N,N-di-iso-propylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N,N-diallylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(1-pipéridyl)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-aminobutylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-éthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-iso-propylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-tert-butylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-phénylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-benzylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-éthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-iso-propylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-tert-butylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-allylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-benzylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N,N-diméthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N,N-diéthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N,N-di-iso-propylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N,N-diallylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(1-pipéridyl)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-amino-2-méthylpropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N,N-diméthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N,N-diéthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(1-pipéridyl)-2-méthylpropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-amino-3-méthylbutylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (N,N-diméthylamino) -3-méthylbutylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (N,N-diéthylamino) -3-méthylbutylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (1-pipéridyl) -3-méthylbutylthio-Sar]³-cyclosporine A
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (1-morpholino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (1-azétidino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-méthylpipérazino)]éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-phénylpipérazino)]éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-benzylpipérazino)]éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (1-morpholino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (1-azétidino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- [1- (4-méthylpipérazino)]propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-[1-(4-phénylpipérazino)]propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-[1-(4-benzylpipérazino)]propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar]³-cyclosporine A .
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-méthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-aminoéthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-méthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-éthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-iso-propylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-tert-butylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-phénylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-benzylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-méthyl-N-éthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-méthyl-N-iso-propylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-méthyl-N-tert-butylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-méthyl-N-allylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-méthyl-N-phénylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N-méthyl-N-benzylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N,N-diéthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N,N-di-iso-propylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N,N-diallylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(1-pipéridyl)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-aminopropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-éthylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-iso-propylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-tert-butylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-phénylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-benzylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-éthylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-iso-propylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-tert-butylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-allylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-phénylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N-méthyl-N-benzylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N,N-diéthylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N,N-di-iso-propylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N,N-diallylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(1-pipéridyl)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-aminobutylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-éthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-iso-propylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-tert-butylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-phénylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-benzylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-éthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-iso-propylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-tert-butylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-allylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N-méthyl-N-benzylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N,N-diméthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N,N-diéthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N,N-di-iso-propylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(N,N-diallylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-4-(1-pipéridyl)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-amino-2-méthylpropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 15 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N,N-diméthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(N,N-diéthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-
- 20 cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-2-(1-pipéridyl)-2-méthylpropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-amino-3-méthylbutylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹[(R)-3-(N,N-diméthylamino)-3-méthylbutylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (N,N-diéthylamino) -3-méthylbutylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A ;
- 5 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (1-pipéridyl) -3-méthylbutylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (1-morpholino) éthylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- (1-azétidino) éthylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A ;
- 10 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-méthylpipérazino)] éthylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-phénylpipérazino)] éthylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine
- 15 A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-benzylpipérazino)] éthylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)] éthylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A ;
- 20 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -2- [1- (4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)] éthylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A ;
- 25 [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (1-morpholino) propylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A ;
- [(3R,4R) -3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹ [(R) -3- (1-azétidino) propylthio-Sar]³ - [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ - cyclosporine A ;

[(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹{ (R)-3-[1-(4-méthylpipérazino)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

5 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹{ (R)-3-[1-(4-phénylpipérazino)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

[(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹{ (R)-3-[1-(4-benzylpipérazino)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

10 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹{ (R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

15 [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine]¹{ (R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un produit de formule générale (I) le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et
20 pharmaceutiquement acceptables, ou avec un autre agent antirétrovirus, éventuellement destiné au traitement du SIDA, un agent antiviral, immunomodulateur ou antimicrobien.

La composition selon l'invention est capable de maintenir en vie les cellules infectées par un rétrovirus comme par exemple le VIH et donc
25 de réduire la progression vers le SIDA ou de diminuer sa gravité chez les sujets déjà infectés en réduisant la mortalité des cellules infectées. Les compositions peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, rectale ou en aérosols.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être utilisées à titre
30 curatif ou à titre préventif chez des sujets présentant une immunodéficience et/ou infectés par un rétrovirus. Bien entendu, la

constitution de ces compositions sera adaptée au cas particulier du tractus digestif des immunodéprimés.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des
5 granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon.

Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium
10 ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces
15 compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on
20 peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle.

Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants,
25 dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi
30 dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

- 5 Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous
- 10 forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

- En thérapeutique humaine, le médecin déterminera la posologie qu'il
- 15 estime la plus appropriée en fonction d'un traitement préventif ou curatif, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 5 et 30 mg/kg par voie orale pour un adulte.

- 20 Il a de plus été montré que les dérivés de cyclosporine de formule générale (I) manifestent un effet de synergie lorsqu'ils sont associés à d'autres agents anti-viraux actifs sur les rétrovirus. La présente invention concerne également les associations synergisantes qui contiennent au moins un dérivé de la cyclosporine de formule
- 25 générale (I) et/ou le cas échéant leurs sels, et un principe actif connu pour son activité sur les rétrovirus.

- Les agents connus pour leur activité sur les rétrovirus qui peuvent être associés, sont choisis parmi des agents compatibles et inertes vis à vis du dérivé de cyclosporine de formule générale (I), aussi
- 30 bien dans la catégorie des traitements pharmacologiques que dans la catégorie des traitements alternatifs tels que la thérapie génique et cellulaire ou antisens. A titre non limitatif ces agents constituant les différentes classes thérapeutiques sont choisis par exemple parmi

des inhibiteurs nucléosidiques (NRTI) et non nucléosidiques (NNRTI) de la reverse transcriptase [zidovudine (AZT), didanosine (DDI), didéoxycytidine (DDC), d4T, ribavirine, 3TC, névirapine ...], parmi des inhibiteurs de la protéase [comme par exemple le Saquinavir, le

5 Ritonavir, l'Indinavir et le Nelfinavir], des inhibiteurs de l'intégrase [comme le AR177], parmi les inhibiteurs de gene thérapie ciblant les protéines régulatrices de la réplication des VIHs tels que les inhibiteurs de la protéine rev [comme par exemple le Rev M10], ou les inhibiteurs de la nucléocapside [comme par exemple les

10 DIBAs], parmi les inhibiteurs ciblant les transcripts RNA messenger spécifiques de tous les VIHs comme par exemple les anti-sens [comme GEM92, GPI-2A...], parmi les inhibiteurs de la famille des modulateurs de dNTP cellulaire [comme hydroxyurée], parmi les inhibiteurs de cytokines [comme TNF], parmi les inhibiteurs d'entrée

15 des VIHs [comme T20, SPC-3...], ainsi que parmi les agents constituant les classes thérapeutiques utilisées dans les approches vaccinales tant par biotechnologie [comme HIVAC-1e, ALVAC...] que par composés agissant sur la réponse immune [comme RG-8394].

Les compositions pharmaceutiques comprenant de telles associations,

20 éventuellement en présence d'excipients pharmaceutiquement acceptables, entrent également dans le cadre de la présente invention.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

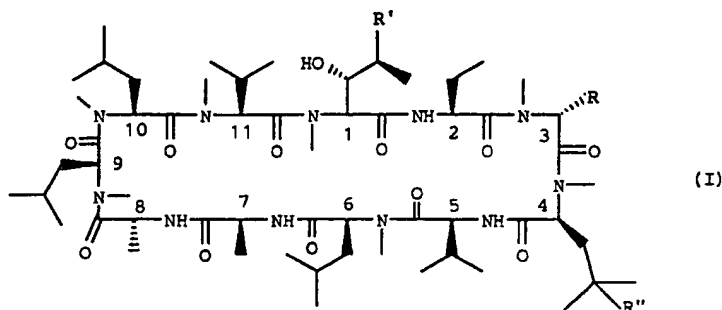
Exemple

25 On prépare une formulation administrable par voie orale et ayant la composition suivante :

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------|--------|
| [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-N-méthyl-L-leucine] ¹ [(2R)-(2'- | | |
| diéthylamino)-éthylthiosarcosine] ³ -cyclosporine A | | 250 mg |
| Stéarate de magnésium | | 3 mg |
| 30 Acidsol | | 15 mg |
| Silice colloïdale | | 2 mg |
| Lactose | | 130 mg |

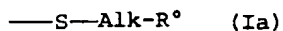
REVENDICATIONS

1 - Un dérivé de la cyclosporine caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5 dans laquelle :

R est un atome d'hydrogène ou un radical de structure :

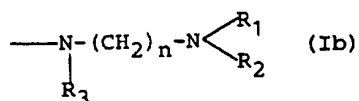


pour lequel

- Alk-R[°] représente un radical méthyle, ou bien
- 10 - Alk représente un radical alcoylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalcoylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
- R[°] représente
 - soit un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, carboxy ou
 - 15 alcoyloxycarbonyle,
 - soit un radical -NR₁R₂ pour lequel R₁ et R₂ identiques ou différents représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alcoyle, alcényle (2 à 4C), cycloalcoyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alcoyloxy,
 - 20 alcoyloxycarbonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino), ou représentent des radicaux benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes, ou pour lequel R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont

rattachés un hétérocycle de 4 à 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alcoyle, phényle ou benzyle,

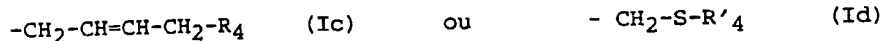
- soit un radical de formule générale :



5

pour lequel R₁ et R₂ sont définis comme ci-dessus, R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et n est un nombre entier de 2 à 4,

R' représente un radical



- 10 pour lequel R₄ représente un radical alcoylthio, aminoalcoylthio, alcoylaminoalcoylthio, dialcoylaminoalcoylthio, pyrimidinylthio, thiazolylthio, N-alcoylimidazolylthio, hydroxyalcoylphénylthio, hydroxyalcoylphényloxy, nitrophénylamino, 2-oxopyrimidin-1-yle, et R'₄ représente un radical alcoyle, et

- 15 R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,

sous réserve que R et R'' ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène, et étant entendu que les portions ou radicaux alcoyle définis ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone,

- 20 ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables lorsqu'ils existent.

2- Un dérivé de la cyclosporine selon la revendication 1, caractérisé en ce que

R est un atome d'hydrogène ou un radical de structure (Ia) définie

- 25 dans la revendication 1, pour lequel

- Alk-R° représente un radical méthyle, ou bien
- Alk représente un radical alcoylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et R° représente un radical -NR₁R₂ pour lequel R₁ et R₂ identiques ou différents représentent des radicaux alcoyle,

R' représente un radical



pour lequel R₄ représente un radical alcoylthio, et R'₄ représente un radical alcoyle, et

R" représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,

- 10 sous réserve que R et R" ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène, et étant entendu que les portions ou radicaux alcoyle définis ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone,

- ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables lorsqu'ils existent.

3- Un dérivé de la cyclosporine selon la revendication 1, caractérisé en ce que

R est un radical de structure (Ia) définie dans la revendication 1, pour lequel

- 20 - Alk-R° représente un radical méthyle, ou bien
- Alk représente un radical éthylène et R° représente un radical -NR₁R₂ pour lequel R₁ et R₂ identiques ou différents représentent des radicaux alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone,

R' représente un radical



pour lequel R_4 représente un radical méthylthio, et R'_4 représente un radical méthyle, et

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,

ou bien R est un atome d'hydrogène, R' est défini comme précédemment
5 et R'' est un radical hydroxy,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables lorsqu'ils existent.

4- Un dérivé de la cyclosporine selon la revendication 1,
caractérisé en ce qu'il s'agit de la [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-
10 N-méthyl-L-leucine]¹[(2R)-méthyl-thiosarcosine]³-cyclosporine A.

5- Un dérivé de la cyclosporine selon la revendication 1,
caractérisé en ce qu'il s'agit de la [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-
N-méthyl-L-leucine]¹[(2R)-(2'-diéthylamino)-éthylthiosarcosine]³-
cyclosporine A, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

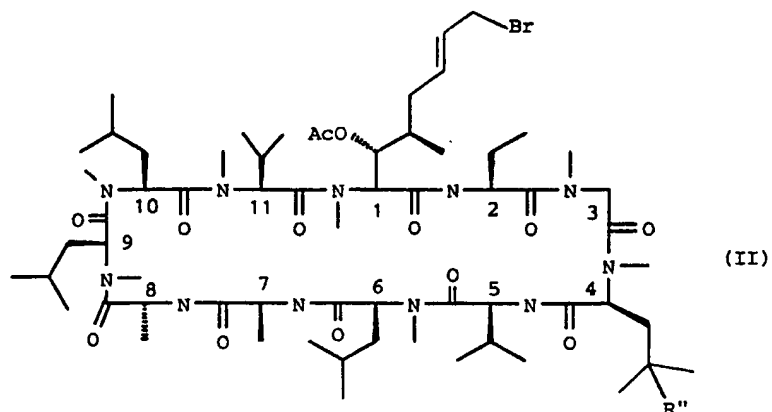
15 6- Un dérivé de la cyclosporine selon la revendication 1,
caractérisé en ce qu'il s'agit de la [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-
N-méthyl-L-leucine]¹[4-hydroxy-N-méthylleucine]⁴-cyclosporine A.

7- Un dérivé de la cyclosporine selon la revendication 1,
caractérisé en ce qu'il s'agit de la [((4R)-4-(4-méthylthio-butèn-2-
20 yl-(E))-N,4-diméthylthréonine]¹-[(2R)-(2'-diéthylamino)-éthylthiosar-
cosine]³-cyclosporine A, ainsi que ses sels pharmaceutiquement
acceptables.

8- Un dérivé de la cyclosporine selon la revendication 1,
caractérisé en ce qu'il s'agit de la [(3R,4R)-3-hydroxy-5-méthylthio-
25 N-méthyl-L-leucine]¹ [(2R)-(2'-diméthylamino)-éthylthiosarcosine]³
[4'-hydroxy-N-méthyl-L-leucine]⁴ cyclosporine A, ainsi que ses sels
pharmaceutiquement acceptables.

9- Procédé de préparation d'un dérivé de cyclosporine selon la
revendication 1, caractérisé en ce que l'on opère :

1a) à partir de la 8'-bromo 3'-acétoxy cyclosporine de formule générale :



dans laquelle R'' est défini comme précédemment, par action d'un thiol
5 de formule générale :



dans laquelle R''₄ représente un radical alcoyle, aminoalcoyle,
alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, pyridinyle, thiazolyle, N-
alcoylimidazolyle, hydroxyalcoylphényle, ou un phénol de formule
10 générale :



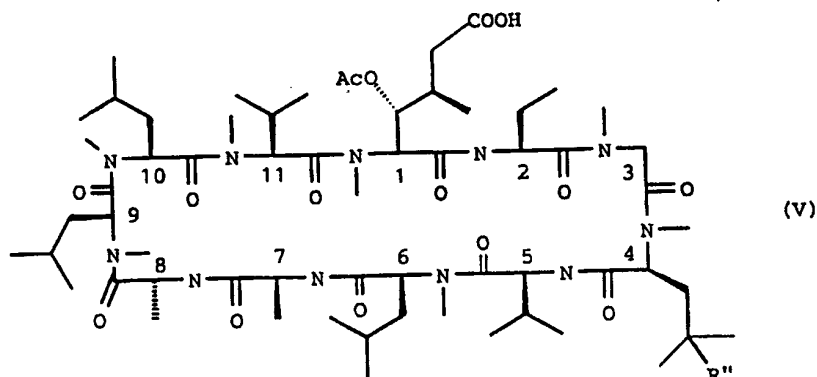
dans laquelle R'''₄ représente un radical hydroxyalcoylphényle ou une
amine de formule générale :



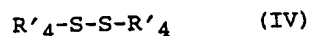
15 dans laquelle R''''₄ représente un radical nitrophényle ou de la 2-oxo-
pyrimidine, en milieu basique, puis élimination du radical 3'-acétoxy
protecteur du radical hydroxy de la chaîne en position -1,

pour obtenir un dérivé pour lequel R' est un radical de formule (Ic)
tel que défini dans la revendication 1, ou bien

20 1b) à partir d'un anhydride mixte de l'acide de formule générale :



dans laquelle R'' est défini comme précédemment et Ac représente un radical acétyl, tout d'abord transformé en ester thiohydroxamique par action d'un sel de la N-hydroxy-2-thiopyridine à l'abri de la lumière, puis transformé photochimiquement, par irradiation, en présence d'un disulfure de formule générale :



dans laquelle R'₄ est défini comme dans la revendication 1, et débarrassé du radical acétyl protecteur d'hydroxy,

10 pour obtenir un dérivé pour lequel R' est un radical de formule (Id) tel que défini dans la revendication 1, puis

2) éventuellement effectuée l'opération subséquente d'hydroxylation en position 4' du résidu [MeLeu]⁴ lorsque l'on veut obtenir un dérivé pour lequel R'' est hydroxy et lorsque l'on a effectué la réaction au départ d'un dérivé de cyclosporine pour lequel R'' est un atome d'hydrogène

3) et/ou effectuée l'opération subséquente de substitution de la chaîne de formule générale (Ia) telle que définie dans la revendication 1, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de cyclosporine pour lequel R est autre que l'atome d'hydrogène,

et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel lorsqu'ils existent.

10 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec tout diluant ou adjuvant compatible et pharmaceutiquement acceptable et/ou en association avec un autre principe actif
5 antiviral, immunomodulateur ou antimicrobien.

11 - Associations synergisantes caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins un dérivé de cyclosporine selon la revendication 1 et au moins un autre agent connu pour son activité anti-rétrovirus.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/00838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K/64 A61K38/13

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y | EP 0 484 281 A (SANDOZ LTD ; SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 6 May 1992 cited in the application see the whole document --- | 1-11 |
| Y | BILlich A ET AL: "MODE OF ACTION OF SDZ NIM 811, A NONIMMUNOSUPPRESSIVE CYCLOSPORIN A ANALOG WITH ACTIVITY AGAINST HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) TYPE 1: INTERFERENCE WITH HIV PROTEIN-CYCLOPHILIN A INTERACTIONS" JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 69, no. 4, April 1995, pages 2451-2461, XP002022423 See esp. pp. 2451-2452 --- -/-- | 1-11 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 1998

Date of mailing of the international search report

03/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Groenendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/00838

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 97 04005 A (CHEM AG C ; LUECHINGER JEAN M (CH)) 6 February 1997 see the whole document --- | 1-11 |
| Y | US 4 814 323 A (ANDRIEU J M ET AL) 21 March 1989 see the whole document --- | 1-11 |
| Y | EP 0 194 972 A (SANDOZ AG ; SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 17 September 1986 cited in the application see the whole document --- | 1-11 |
| Y | GB 2 205 317 A (MERCK & CO INC) 7 December 1988 cited in the application see the whole document ----- | 1-11 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00838

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0484281 A | 06-05-1992 | AT 148469 T | 15-02-1997 |
| | | AU 649277 B | 19-05-1994 |
| | | AU 8692391 A | 07-05-1992 |
| | | CA 2054590 A | 03-05-1992 |
| | | CS 9103297 A | 13-05-1992 |
| | | DE 69124459 D | 13-03-1997 |
| | | DE 69124459 T | 10-07-1997 |
| | | DK 484281 T | 17-02-1997 |
| | | ES 2095926 T | 01-03-1997 |
| | | FI 915135 A | 03-05-1992 |
| | | GR 3022592 T | 31-05-1997 |
| | | HU 212674 B | 30-09-1996 |
| | | IL 99912 A | 12-09-1996 |
| | | JP 2740775 B | 15-04-1998 |
| | | JP 5208996 A | 20-08-1993 |
| | | MX 9101869 A | 01-04-1993 |
| | | PT 99410 A | 30-09-1992 |
| | | SK 278808 B | 04-03-1998 |
| | | US 5767069 A | 16-06-1998 |
| | | ZA 9108718 A | 03-05-1993 |
| | | PL 168609 B | 29-03-1996 |
| | | RU 2085589 C | 27-07-1997 |
| WO 9704005 A | 06-02-1997 | AU 6700196 A | 18-02-1997 |
| | | EP 0842191 A | 20-05-1998 |
| | | NO 980195 A | 15-01-1998 |
| | | PL 324531 A | 08-06-1998 |
| US 4814323 A | 21-03-1989 | NONE | |
| EP 0194972 A | 17-09-1986 | AU 3817689 A | 02-11-1989 |
| | | AU 588860 B | 28-09-1989 |
| | | AU 5448586 A | 18-09-1986 |
| | | DE 3686183 A | 03-09-1992 |
| | | DK 109486 A | 12-09-1986 |
| | | FI 860993 A | 12-09-1986 |
| | | JP 2027143 C | 26-02-1996 |
| | | JP 7059594 B | 28-06-1995 |
| | | JP 61212599 A | 20-09-1986 |
| | | PT 82164 B | 04-01-1988 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00838

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0194972 A | | US 4771122 A | 13-09-1988 |
| | | US 4703033 A | 27-10-1987 |
| GB 2205317 A | 07-12-1988 | US 4798823 A | 17-01-1989 |
| | | US 4885276 A | 05-12-1989 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No
PCT/FR 98/00838

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07K7/64 A61K38/13

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Y | EP 0 484 281 A (SANDOZ LTD ; SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 6 mai 1992 cité dans la demande voir le document en entier --- | 1-11 |
| Y | BILlich A ET AL: "MODE OF ACTION OF SDZ NIM 811, A NONIMMUNOSUPPRESSIVE CYCLOSPORIN A ANALOG WITH ACTIVITY AGAINST HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) TYPE 1: INTERFERENCE WITH HIV PROTEIN-CYCLOPHILIN A INTERACTIONS" JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 69, no. 4, avril 1995, pages 2451-2461, XP002022423 See esp. pp. 2451-2452 --- | 1-11 |

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 août 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Groenendijk, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde internationale No

PCT/FR 98/00838

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Y | WO 97 04005 A (CHEM AG C ; LUECHINGER JEAN M (CH)) 6 février 1997 voir le document en entier --- | 1-11 |
| Y | US 4 814 323 A (ANDRIEU J M ET AL) 21 mars 1989 voir le document en entier --- | 1-11 |
| Y | EP 0 194 972 A (SANDOZ AG ; SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 17 septembre 1986 cité dans la demande voir le document en entier --- | 1-11 |
| Y | GB 2 205 317 A (MERCK & CO INC) 7 décembre 1988 cité dans la demande voir le document en entier ----- | 1-11 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

nde Internationale No

PCT/FR 98/00838

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| EP 0484281 A | 06-05-1992 | AT 148469 T | 15-02-1997 |
| | | AU 649277 B | 19-05-1994 |
| | | AU 8692391 A | 07-05-1992 |
| | | CA 2054590 A | 03-05-1992 |
| | | CS 9103297 A | 13-05-1992 |
| | | DE 69124459 D | 13-03-1997 |
| | | DE 69124459 T | 10-07-1997 |
| | | DK 484281 T | 17-02-1997 |
| | | ES 2095926 T | 01-03-1997 |
| | | FI 915135 A | 03-05-1992 |
| | | GR 3022592 T | 31-05-1997 |
| | | HU 212674 B | 30-09-1996 |
| | | IL 99912 A | 12-09-1996 |
| | | JP 2740775 B | 15-04-1998 |
| | | JP 5208996 A | 20-08-1993 |
| | | MX 9101869 A | 01-04-1993 |
| | | PT 99410 A | 30-09-1992 |
| | | SK 278808 B | 04-03-1998 |
| | | US 5767069 A | 16-06-1998 |
| | | ZA 9108718 A | 03-05-1993 |
| | | PL 168609 B | 29-03-1996 |
| | | RU 2085589 C | 27-07-1997 |
| WO 9704005 A | 06-02-1997 | AU 6700196 A | 18-02-1997 |
| | | EP 0842191 A | 20-05-1998 |
| | | NO 980195 A | 15-01-1998 |
| | | PL 324531 A | 08-06-1998 |
| US 4814323 A | 21-03-1989 | AUCUN | |
| EP 0194972 A | 17-09-1986 | AU 3817689 A | 02-11-1989 |
| | | AU 588860 B | 28-09-1989 |
| | | AU 5448586 A | 18-09-1986 |
| | | DE 3686183 A | 03-09-1992 |
| | | DK 109486 A | 12-09-1986 |
| | | FI 860993 A | 12-09-1986 |
| | | JP 2027143 C | 26-02-1996 |
| | | JP 7059594 B | 28-06-1995 |
| | | JP 61212599 A | 20-09-1986 |
| | | PT 82164 B | 04-01-1988 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Classe internationale No

PCT/FR 98/00838

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| EP 0194972 A | | US 4771122 A | 13-09-1988 |
| | | US 4703033 A | 27-10-1987 |
| GB 2205317 A | 07-12-1988 | US 4798823 A | 17-01-1989 |
| | | US 4885276 A | 05-12-1989 |

This Page Blank (uspto)